Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Doerr)

Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Hans Scholer
aus Zunzgen

Jena
Gustav Fischer
1933

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Doerr)

Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Hans Scholer
aus Zunzgen

Jena
Gustav Fischer
1933

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel auf den Antrag von Herrn Prof. Dr. R. Doerr.

Tag der Promotion: 21. Dezember 1932.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
Bd. 79. 1933.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Das Zustandekommen und die Intensität einer lokalen anaphylaktischen Entzündung werden nicht nur durch den Sensibilisierungszustand und die Artzugehörigkeit des Versuchstieres bestimmt, sondern auch durch die Wahl des Gewebes, welches mit dem applizierten Antigen in Kontakt kommt. Schon Arthus berichtete, daß Subkutaninjektionen beim vorbehandelten Kaninchen an der Bauch- und Rückenhaut die schwersten Veränderungen erzeugen, während am Ohr fast nie Nekrosen entstehen, sondern meist nur entzündliche, transitorische Oedeme; diese Beobachtung wurde in der Folge auch von anderen Autoren (Arthus, W. Gerlach) ausführlich bestätigt. Es hat sich dann gezeigt, daß lokale anaphylaktische Reaktionen nicht nur nach subkutanen Erfolgsinjektionen auftreten, sondern auch nach Antigeneinspritzungen in Körperhöhlen (Peritoneum, Perikard, Gelenke) oder verschiedene Gewebsparenchyme (Hoden, Leber, Niere, Lunge, Gehirn, Magenschleimhaut); über die einschlägige Literatur gibt eine neuere Zusammenstellung von D. Seegal, B. C. Seegal und E. L. Jost Auskunft. In diesen mannigfach variierten Experimenten trat die gleiche Tatsache zutage, die bereits Arthus aufgefallen war. Die lokale Hautreaktion beim Hunde z. B. wird von allen Autoren als sehr schwach und geringfügig bezeichnet, und noch Opie hatte sie vollständig vermißt; die Reaktion nach intramuköser Injektion in die Magenschleinmhaut ist dagegen sehr intensiv (Shapiro und Ivy). Beim Kaninchen kehren sich diese Beziehungen um, die Magenreaktion ist schwächer als beim Hunde, und die Empfindlichkeit der Haut dominiert bei dieser Tierspezies derart, daß nach intratestikulären Prüfungsinjektionen die Haut über dem Hoden nekrotisch wird, während der Hode selbst fast keine Veränderung erkennen läßt (Shapiro und Ivy).

---

1) Die Durchführung der Arbeit wurde dem Autor erleichtert durch ein persönliches Stipendium der „Roche-Studienstiftung", der vom Verfasser auch an dieser Stelle gedankt sei.

Das Phänomen der verschiedenen Reaktivität der einzelnen Gewebe gegenüber anaphylaktogenen Agenzien bei ein und derselben Tierart verdient hervorgehoben zu werden, weil es als Prüfstein für die Richtigkeit neuerer Vorstellungen über das Wesen der lokalen Anaphylaxie herangezogen werden kann. Letztere soll, wie R. Roessle vor kurzem ausgeführt hat, eine funktionelle Bedeutung besitzen und eine Abwehrmaßnahme des Organismus darstellen, welche die Aufgabe hat, das bei der Erfolgsinjektion einverleibte Antigen am Orte der Einspritzung zu fixieren und auf diese Weise das Blut und die empfindlichen Shockorgane vor der anaphylaktogenen Noxe zu schützen. Diese Betrachtungsweise nimmt jedoch offenbar nicht auf die Tatsache Rücksicht, daß die Reaktivität der Gewebe eines spezifisch sensibilisierten Tieres gegenüber den reaktionsauslösenden Stoffen eine von Hause aus verschiedene ist. Man müßte doch, wenn die lokale Anaphylaxie die ihr von Roessle vindizierte Aufgabe de facto hätte, erwarten, daß die Haut des Hundes bei der Erfolgsinjektion in analoger Weise reagiert wie die des Kaninchens; auf der andern Seite ist es wiederum nicht ohne weiteres verständlich, warum die Magenwand des Hundes schwere entzündliche Erscheinungen bei der gleichen Versuchsanordnung zeigt, die bei dem Kaninchen an demselben Organ nur zu geringeren Veränderungen führt. Diese zum Teil nur quantitativen Differenzen werden noch größer und absolut, wenn man die Prüfung der Fähigkeit zu lokalen anaphylaktischen Entzündungen auf ein anderes, unseres Wissens bisher noch nicht berücksichtigtes Organ, nämlich auf die Dünndarmwand ausdehnt, wozu uns die Mitteilung von Shapiro und Ivy über die im Verhältnis zur Haut geringe Reaktivität des Kaninchenmagens veranlaßte. Daß die Darmwand keine absolut impermeable Barriere für heterologe hochmolekulare Proteine darstellt, d. h. daß solche Stoffe unverändert, also mit Beibehaltung ihrer Antigenfunktion vom Darmlumen aus ins Blut übertreten können, ist bekannt und erscheint durch die Möglichkeit der enteralen Sensibilisierung (Literaturnachweise bei Doerr, Allergische Phänomene und bei Doerr und Seidenberg, ferner bei B. Ratner und Gruehl) bewiesen. Ist die lokale Anaphylaxie eine Abwehrreaktion, welche, wenn auch nur beim spezifisch präparierten Tier schützende Funktionen zu erfüllen hätte, so müßte man annehmen, daß sie gerade am Darm als einer natürlichen Eintrittspforte ausgeprägt ist, was aber, wie gesagt, in unsern Versuchen, über die nunmehr berichtet werden soll, keineswegs beobachtet werden konnte.

Experimenteller Teil.

Als Versuchstiere benutzten wir Kaninchen mittlerer Größe, als Antigen normales, mehrere Tage bzw. Wochen gelagertes Pferde- und Schweineserum.

Zwecks Sensibilisierung spritzten wir je 3 ccm Antigenflüssigkeit subkutan am Rücken abwechselnd zu beiden Seiten der Wirbelsäule in 5—7tägigen Intervallen so lange ein, bis die Tiere in eindeutiger Weise mit dem Arthusschen Phänomen

reagierten; der Hauptversuch wurde dann nach einem weiteren Intervall von 5—14 Tagen angestellt.

Abweichend von diesem Schema präparierten wir eine kleinere Zahl von Tieren (5) durch dreimalige subkutane Injektion von 1 ccm Pferdeserum in 4tägigen Abständen, nach welcher Vorbehandlung sich die Tiere bei der subkutanen Prüfung noch nicht als lokalanaphylaktisch erwiesen; sie wurden aber gleichwohl in den Hauptversuch genommen, da sie in ausgesprochener Weise reagierten, wenn wir die Antigenlösung subkonjunktival applizierten. Im übrigen läßt sich über das Schicksal der Tiere und über den Erfolg der Vorbehandlung in bezug auf die Erzeugung des Arthus-Phänomens folgendes sagen:

Von 51 Tieren gingen 31 während der Immunisierung zugrunde zu einem Zeitpunkte, als die überlebenden Kaninchen auf Grund ihres Verhaltens bei der Erfolgsinjektion als sensibilisiert anzusprechen waren. Ob jedoch der Tod der verendeten Tiere als Folge der Entwicklung eines anaphylaktischen Zustandes anzusehen ist, konnte nur in einem einzigen Fall in positivem Sinne entschieden werden, bei dem das Tier im Anschluß an die subkutane Injektion unter den Erscheinungen des protrahierten Schocks starb; bei allen andern Tieren, die entweder mit den Symptomen einer reinen Kachexie ohne weiteren Organbefund, zum größeren Teil aber mit Hautabszessen in der Nachbarschaft der Injektionsstelle oder mit entzündlichen Veränderungen der Lungen und des Peritoneums ad exitum kamen, läßt sich keine globale Angabe über die eigentliche Todesursache machen; insbesondere kann nicht entschieden werden, ob hier ein Zusammenhang mit der von Arthus im Anschluß an intravenöse Reinjektionen des Antigens beobachteten Kachexie besteht, die von diesem Autor als ein Aequivalent des chronischen spezifischen Schocks gedeutet wird.

Von den überlebenden 20 Tieren zeigten 19 nach der 4. bis 7. Injektion bzw. 20—40 Tage nach Beginn der Immunisierung das ausgeprägte Arthus-Phänomen; ein Tier erwies sich insofern als widerstandsfähiger, als es erst durch eine 16malige Vorbehandlung in einem Zeitraum von 100 Tagen lokalempfindlich gemacht werden konnte.

Das Aussehen der örtlichen Alterationen des Kutan- und Subkutangewebes bot kaum etwas, was nicht schon andernorts, insbesondere in der ausführlichen Arbeit von W. Gerlach, beschrieben ist, so daß wir uns hier mit folgenden summarischen Angaben begnügen können: Entweder kam es zur Ausbildung steriler Infiltrate, die später (in der Regel nach fortgesetzter Sensibilisierung) abszedierten, oder es entstanden multiple atherom-

ähnliche Tumoren, die schon von Gerlach gesehen und als lokal-anaphylaktische Phänomene agnosziert wurden.

Der Sitz der Veränderungen war im allgemeinen der Ort des deponierten Antigens bzw. seine direkte Umgebung; außerdem aber fanden wir entzündliche Prozesse auch fern von der Injektionsstelle, vor allem in der Bauchgegend, und zwar entweder ohne Reaktion der Injektionsstelle selbst oder neben einer solchen. Die Ursache für das Auftreten des „heterotropen Arthusschen Phänomens", dürfte darin zu suchen sein, daß das Serum nicht immer gerade an der Injektionsstelle am Rücken deponiert bleibt, sondern der Schwere folgend, und begünstigt durch die Lockerheit des Unterhautzellgewebes durch Senkung in die Bauchregion gelangt.

Die subkonjunktivale Probe führten wir so aus, daß wir 0,5 ccm Serum injizierten, woraufhin eine deutliche Quaddel entstand, die noch zwei Stunden nach der Applikation zu sehen war, während die durch Einverleibung von heterologem Serum gesetzte Quaddel sich zu diesem Zeitpunkte zurückgebildet hatte. 24 Stunden später findet man bei den sensibilisierten Tieren punktförmige Blutungen der Einstichstelle, starke Chemosis, fibrinöse Belege und häufig ein Ektropium, Veränderungen, die jedoch in der Regel, ohne auf die Cornea überzugreifen, nach 4—5 Tagen wieder abheilen.

Hauptversuch.

Voraussetzung für die Ausführung desselben war, wie bereits bemerkt, die sicher eingetretene Sensibilisierung des Tieres, nachgewiesen durch den positiven Ausfall des Arthusphänomens, in vereinzelten Fällen auch durch die bloße Subkonjunktivalreaktion. Eine weitere Kontrolle für die Verwertbarkeit der Befunde war die im Anschluß an den Hauptversuch, d. h. post laparotomiam ausgeführte erneute Sensibilitätsprüfung des subkutanen oder des subkonjunktivalen Gewebes.

Anordnung des Versuches: Außer der Darmwand des Jejunums und Duodenums untersuchten wir auch das Verhalten des Dünndarmmesenteriums gegen eine Antigeninjektion, ferner die Reaktivität der Magenwand. Im einzelnen wurde folgende Technik angewandt:

Die Bauchhöhle der mit Aether narkotisierten Kaninchen wurde in der Linea alba (kranial oder kaudal vom Nabel) eröffnet und das zu prüfende

Organ unter Vermeidung jeglichen Zerrens der Gewebe mit stumpfen Halteinstrumenten vorsichtig fixiert; war die beabsichtigte Injektion richtig ausgeführt (s. u.), so wurde das Organ wieder reponiert und das Peritoneum sowie die Muskulatur durch Seidennähte vereinigt; die durchtrennten Hautpartien wurden durch bloßes Anlegen von Metallklammern wieder miteinander verbunden.

Für die Injektionen, die man zweckmäßig vorher an Leichenorganen übt, benutzten wir feine Kanülen (No. 20), von denen, wenn das Antigen subserös einverleibt werden soll, nur die Spitze in das Gewebe eingedrungen sein darf. Will man das Serum submukös bzw. intramukös einspritzen, so sticht man die Kanüle in einem spitzen Winkel zu dem Organ ein und schiebt sie so weit vor, daß nur noch der Konusansatz zu sehen ist. Die eingetretene Bildung einer Quaddel gibt dann Aufschluß, ob sich das Antigendepot an der gewünschten Stelle befindet. Das Auslaufen des Serums verhindert man durch Unterbindungen der angestochenen Serosapartie, indem man um letztere, die man mit einer stumpfen Pinzette vorsichtig anhebt und fächerartig ausspannt, vor dem Zurückziehen der Kanüle einen Seidenfaden anlegt und diesen während des Zurückziehens der Kanüle langsam zuzieht. Bei einiger Uebung gelingt es auf diese Weise leicht, in einer Sitzung auch mehrere Injektionen auszuführen, was notwendig war, weil 1) die Prüfung der Reaktivität des Darmes, des Mesenteriums und des Magens bei ein und demselben Tier gleichzeitig erfolgen sollte und 2) weil außer dem homologen Antigen als weitere Kontrolle noch heterologes Serum eingespritzt werden mußte. In letzterem Falle markierten wir die einzelnen Injektionsstellen bei dem Unterbinden durch Verwendung von Seidenfäden verschiedener Länge.

Alle übrigen Versuchsbedingungen sind aus der Tabelle ablesbar, in welche eingetragen wurde:

1) der Ausfall der Vorkontrolle, worunter wir die Reaktion der sensibilisierten Kaninchen auf subkutane oder subkonjunktivale Erfolgsinjektionen verstehen;

2) die Zeit zwischen dieser Vorkontrolle und dem Hauptversuch;

3) die Zahl der Injektionen an den inneren Organen mit homologem und heterologem Serum im Hauptversuch;

4) das Intervall, das von der Zeit der Injektion im Hauptversuch bis zur Tötung der Tiere bzw. bis zur Ablesung der Reaktion verstrich;

5) das Intervall zwischen Hauptversuch und Nachkontrolle, welch letztere durch eine erneute, meist subkutane Einverleibung des homologen Serums darüber Aufschluß geben sollte, ob eine lokal anaphylaktische Reaktivität der Haut auch noch nach dem Hauptversuch vorhanden war.

Nicht vermerkt in der Tabelle haben wir, 1) daß die Einspritzungen im Hauptversuch etwa zu gleichen Teilen auf serösem und submukösem (bzw. intramukösem) Wege vorgenommen wurden, und 2) ob überhaupt Reaktionen bzw. unter welchem Bilde diese am Dünndarm, Mesenterium und Magen aufgetreten sind, worüber nunmehr nachstehend berichtet werden soll.

Tier	Vorkontrolle		Hauptversuch							Nachkontrolle		
	Ergebnis		Tage nach Vorversuch	Zahl der Injektionen am					Zeit der Ablesung nach	Stunden nach Hauptversuch	Ergebnis	
				Dünndarm		Mesenterium		Magen				
	subkutan	subkonjunktiv		homologes Serum	heterologes Serum	homologes Serum	heterologes Serum	homologes Serum	heterologes Serum			subkutan	subkonjunktiv
A 1	θ	+	12	1	.	.	.	.	.	24 Std.	.	.	.
A 4	θ	+	.	1	.	.	.	.	.	26 Tge.	21×24	+	.
A 9	θ	+	7	1	.	.	.	.	.	48 Std.	.	.	.
A 10	θ	+	7	1	.	.	.	.	.	72 „	½	+	.
A 11	θ	+	11	1	.	.	.	.	.	48 „	½	θ	.
A 12	θ	+	11	1	.	.	.	.	.	12 Tge.	½	θ	+
S. P. 3	θ	θ	.	1	.	.	.	.	.	48 Std.	½	+	.
G 12	+	.	7	2	.	1	.	.	.	5 Std.	.	.	.
A 20	+	.	5	4	1	1	1	.	.	12 „	.	.	.
A 53	+	.	8	2	2	.	.	.	.	12 „	¼	+	.
A 21	+	.	6	3	2	.	.	.	.	18 „	14	(±)	.
Z 5	+	.	6	.	.	.	.	2	1	26 „	.	.	.
Z 4	+	.	8	1	1	.	.	1	1	36 „	12	+	.
A 2	+	.	6	1	.	.	.	.	.	48 „	12	+	.
A 7	+	.	7	1	.	.	.	.	.	48 „	12	+	.
G 13	+	.	7	2	.	1	.	.	.	48 „	24	+	.
A 54	+	.	5	2	1	.	.	.	.	48 „	24	+	.
A 57	+	.	5	1	1	.	.	.	.	48 „	24	+	.
A 3	+	.	7	1	.	.	.	.	.	72 „	24	+	.
A 51	+	.	14	2	.	1	1	2	1	72 „	48	+	.
A 52	+	.	13	1	2	.	.	2	1	86 „	48	+	.
A 50	+	.	13	2	2	.	.	2	1	86 „	48	+	.
A 58	+	.	7	1	2	.	.	1	.	96 „	72	+	.
A 14	+	.	7	.	.	.	.	2	.	96 „	72	+	.

Die Versuchsresultate.

Die lokalanaphylaktischen Erscheinungen nach subkutaner oder subkonjunktivaler Antigeninjektion zeigten in der Vor- und Nachkontrolle das gleiche Bild und wurden bereits beschrieben. Noch nicht ausdrücklich erwähnt, aber aus der Tabelle ablesbar ist die Tatsache, daß die Subkonjunktivalreaktion schon zu einem Zeitpunkte positiv ausfällt, an dem die subkutane Injektion noch kein Arthusphänomen hervorzurufen vermag, eine Divergenz der Reaktivitäten verschiedener Gewebe, auf die wir noch einmal in anderem Zusammenhang zurückkommen werden.

Bei den Erfolgen der Antigenapplikation im Hauptversuch ist zu unterscheiden zwischen dem Verhalten der Darmwand des Duodenums und Jejunums sowie der zugehörigen Mesenterialabschnitte einerseits und der Magenwand andererseits. Am Darm und am Mesenterium waren die Injektionen des Antigens in sämtlichen Versuchen, gleichgültig ob das Serum subserös oder intra- bzw. submukös eingespritzt wurde, erfolglos, d. h. es trat keine entzündliche Veränderung der Gewebe ein. Zwar sahen wir vereinzelt kleine Hämorrhagien, doch waren diese dann stets auch an den Stellen der Applikation heterologen Serums nachweisbar, so daß wir für diese Fälle eine unspezifische Reaktion (bedingt entweder durch das bei der Einspritzung des Antigens gesetzte Trauma oder durch eine Verletzung der Gewebe, verursacht durch das Halten mit Instrumenten bei dem Unterbinden der Einstichstelle) annehmen müssen. Die negativen Befunde nach Erfolgsinjektionen an der Darmwand und am Mesenterium wurden durch zahlreiche histologische Untersuchungen von verdächtigen sowie von normal aussehenden Gewebepartien vollauf bestätigt.

An der Magenwand fielen die Reaktionen der Einspritzung des homologen Antigens positiv aus. Schon bei makroskopischer Betrachtung waren deutliche, wenn auch in quantitativer Beziehung nicht sehr ausgeprägte Erscheinungen in Form von Oedemen und Infiltraten der Injektionsstelle zu erkennen. Die Besichtigung der exzidierten Teile im histologischen Präparat ließ die Veränderungen stärker zutage treten: ödematöse Verquellung des Bindegewebes, Stase in den Gefäßen, periphere Leukozytenansammlung und gelegentlich Zeichen der

beginnenden Nekrose waren die Merkmale der Entzündungen, welche wir lediglich nach der Einverleibung des homologen Antigens feststellten, niemals aber bei der Applikation heterologer Sera oder bei nicht sensibilisierten Kaninchen. In einem Fall vermochte Prof. W. Gerlach, Vorsteher des pathologisch-anatomischen Instituts in Basel, der uns bei der Durchsicht der Präparate in liebenswürdigster Weise unterstütze und dem auch an dieser Stelle der verbindlichste Dank gesagt sei, diejenigen feinen Granula nachzuweisen, die man gelegentlich bei dem typischen Bild des Arthusphänomens im Subkutangewebe anzutreffen pflegt und die von Opie als Vitalpräzipitate gedeutet wurden.

Die Intensität der Reaktionen am Magen war verschieden, wobei neben dem individuellen Verhalten der Kaninchen in erster Linie zeitliche Faktoren den Ausschlag gaben, da die lokalen Erscheinungen um so stärker ausgeprägt waren, je länger wir das Intervall zwischen Injektion und Tötung der Tiere wählten. Das Ausmaß der Veränderungen ging jedoch nicht über die in seltenen Fällen zu verzeichnende Bildung von kleinen umschriebenen nekrotischen Herden hinaus; insbesondere sahen wir niemals die Entstehung von Ulzera in der Mukosa, und zwar auch dann nicht, wenn wir die Kaninchen erst 96 Stunden nach der Prüfungsinjektion töteten.

Als Ursache der Differenzen der lokalen Reaktivität der Organe auf Erfolgsinjektionen, wie sie in ausgesprochenstem Maße bei einem Vergleich der Darmwand und des Mesenteriums auf der einen Seite und der Konjunktiva, der Subkutis und der Magenwand auf der andern Seite zutage trat, kämen folgende der Analyse zugängliche ätiologische Faktoren in Betracht:

1. Die Entzündungsbereitschaft der Darmwand des Kaninchens an sich ist weniger ausgeprägt als beispielsweise die des Subkutangewebes oder überhaupt nicht vorhanden. Diese Möglichkeit prüften wir, indem wir ein entzündungserregendes Mittel, das Jequiritol No. IV von Merck, in der Menge von 0,5 ccm einer Verdünnung von 1 : 1000 subserös am Darm bzw. in das Mesenterium einspritzten, und das gleiche Quantum außerdem demselben Tier subkutan injizierten. Die beiden erstgenannten Organe zeigten nach 72 Stunden sehr schwere, zirkumskripte Entzündungserscheinungen mit Hämorrhagien und Nekrosen, während in dem

Unterhautzellgewebe nur eine leichte Infiltration der tieferen Partien und ein geringes Erythem der oberflächlichen Teile entstanden waren. Damit ist die Reaktionsfähigkeit der Darmwand und des Mesenteriums bewiesen, und soweit dies aus einem Versuch entnommen werden darf, auch der Schluß wahrscheinlich gemacht, daß eine allgemeine Entzündungsbereitschaft des Darmes und Mesenteriums zumindest im gleichen, wenn nicht gar in stärkerem Maße besteht als im Subkutangewebe.

2. Die Resorption des Serums aus dem in der Darmwand oder im Mesenterium angelegten Depot erfolgt so schnell, daß es nicht zu einer lokalen Antigen-Antikörperreaktion kommt. Diese Annahme hat schon deshalb wenig für sich, weil aus dem vorstehend angeführten Experiment hervorgeht, daß kolloidale Lösungen wie die Dilutionen des Jequiritols, eines Toxalbuminoids nach Martin und Wolfenden, eine Zeitlang am Orte der Applikation deponiert bleiben, da sonst das Auftreten der Entzündungen unverständlich wäre.

3. Die Antikörper könnten in der Darmwand und im Mesenterium nicht in genügender Menge vorhanden sein bzw. durch die Blutzirkulation nicht in genügender Menge zugeführt werden. Um diesen Einwand auszuschalten, griffen wir zur passiven Versuchsanordnung, die ja die Einverleibung beliebiger Antikörperquanten gestattet und die sich bekanntlich auch eignet, um das Arthussche Phänomen zu reproduzieren. Selbst wenn wir den Organismus normaler Kaninchen durch intravenöse Injektion hochwertiger Antipferdesera mit Antikörper geradezu überschwemmten, gelang es trotzdem nicht, durch die Erfolgsinjektion von Pferdeserum am Darm oder am Mesenterium eine Reaktion auszulösen; die subkutane Probe lieferte dagegen bei solchen passiv präparierten Kaninchen ein deutlich positives Resultat.

4. Der Vollständigkeit halber sei hier noch ein Versuch mitgeteilt, welcher gleichfalls geeignet ist, die Unwahrscheinlichkeit der Annahme zu dokumentieren, daß die Ursache für die mangelnde Reaktivität der Darmwand und des Mesenteriums im anaphylaktischen Experiment mit dem Nichtausbleiben einer geeigneten Antigen-Antikörperreaktion infolge eines zu schnellen Verschwindens des reinjizierten Serums oder infolge unzureichender Beteiligung von Antikörpern zusammenhängt. Die sogleich zu beschreibende Versuchsanordnung geht auf von Opie erhobene Befunde zurück, nach dem die Injektion von in vitro hergestellten Antigen-Antikörpergemischen akute Entzündungen

der Subkutis auslöst, vorausgesetzt, daß man Lösungen einspritzt, welche sehr große Präzipitatmengen liefern. Dieses Verfahren des Nachweises einer Antigen-Antikörperreaktion war für unsere Zwecke besonders geeignet, weil hier der Organismus nichts weiter als die Rolle eines Indikators für einen Immunitätsvorgang darstellt, der in vitro eingeleitet und auch zu einem großen Teil vollendet wird. Will man aber diese Versuchsanordnung für unsere Fragestellung verwerten und auf unsere Experimente übertragen, so stößt man zunächst auf die Schwierigkeit, daß man aus äußeren Gründen in die zu prüfenden Gewebe nicht diejenigen Serum-Antiserumquantitäten einspritzen kann, welche nach Opie für die Entstehung großer Präzipitatmengen und für die Auslösung von lokalen Entzündungen im Subkutangewebe erforderlich sind. Aus diesem Grunde untersuchten wir zunächst an der empfindlicheren Konjunktiva, ob nicht auch geringere Volumina der Antigen-Antikörpergemische wirksam sind und fanden, daß zur Erzeugung einer lokalen subkonjunktivalen Anaphylaxie auch 0,3 ccm eines Gemisches genügen, welches mit 0,4 ccm eines gut präzipitierendes Antipferdeserums und 1 ccm Pferdeserum hergestellt war. Die gleiche Menge wurde nun subserös am Darm und in das Mesenterium appliziert, vermochte aber nicht, örtliche Veränderungen zu erzeugen, die auch dann ausblieben, als wir für die Einverleibung der Serum-Antiserumgemische höhere Antigendilutionen von 1 : 50, 1 : 100 und 1 : 200 benutzten.

Andere als die sub 1—4 besprochenen und der Abklärung zugänglichen Ursachen dürften kaum in Frage kommen, so daß es uns unter diesen Umständen am plausibelsten erscheint, sich mit der bloßen Feststellung zu begnügen, daß die Darmwand und das Mesenterium des Kaninchens bei der lokalen Antigen-Antikörperreaktion nicht mit örtlichen anaphylaktischen Erscheinungen zu reagieren vermögen. Eine weitere Diskussion der hier vielleicht noch möglichen Gründe würde u. E. auf ein rein spekulatives Gebiet führen, nicht zuletzt deswegen, weil ja bis heute eine tiefere Einsicht über die in den Geweben bzw. Zellen ablaufende Prozesse, welche die anaphylaktischen Phänomene auslösen, fehlt.

Zusammenfassung.

1) Bei sensibilisierten Kaninchen, die auf die subkutane Prüfungsinjektion hin mit einem ausgeprägten Arthus-Phänomen reagierten, war es nicht möglich, durch die Einspritzung des Antigens in die Dünndarmwand lokale anaphylaktische Erscheinungen hervorzurufen; die Applikation des Antigens in die Magenwand verursachte in Uebereinstimmung mit den Angaben von Shapiro und Ivy entzündliche Veränderungen geringeren Grades.

2) Eine Ursache für die fehlende Reaktivität der Dünndarmwand vermochten wir nicht zu eruieren; als sicher können wir auf Grund ergänzender Experimente nur sagen, daß, wie von vornherein auch zu erwarten war, das Ausbleiben von Veränderungen nicht durch den Mangel einer Entzündungsbereitschaft der Dünndarmwand bedingt ist. Durch weitere Versuche wurden wir zu der Annahme gedrängt, daß es zwar unter den von uns gewählten Bedingungen zu einer Antigen-Antikörperreaktion in der Dünndarmwand kommt, welche an dem geprüften Organ jedoch keine anaphylaktische Entzündung hervorruft. Damit ist, nachdem schon andere Autoren quantitative Differenzen in der Stärke lokalanaphylaktischer Reaktionen verschiedener Gewebe festgestellt haben, erstmalig die Nullreaktivität eines gegenüber Entzündungsreizen empfindlichen Gewebes bei der örtlichen Antigen-Antikörperreaktion gezeigt.

Literatur.

1) Arthus, M., De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris, Masson, 1921.
2) Doerr, R., Allergische Phänomene. Handbuch d. normalen u. patholog. Physiologie, Bd. 13. Berlin, Springer, 1929.
3) — und Seidenberg, S., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 71, 1931, S. 242.
4) Gerlach, W., Studien über hyperergische Entzündung. Virchows Archiv, Bd. 247, 1923, S. 294.
5) Martin, S., and Wolfenden, Proc. Royal Soc., Vol. 46, London 1889.
6) Opie, E., Journ. of Immun., Vol. 9, 1924, p. 231 und p. 259.
7) Ratner and Gruehl, Journ. of exper. Med., Vol. 53, 1931, p. 677.
8) Rössle, R., Wiener klin. Wochenschr., 1932, S. 609 und S. 648.
9) Seegal, D., Seegal, B. C., and Jost, E., Journ. of exper. Med., Vol. 55, 1932, p. 155.
10) Shapiro, S., and Ivy, Arch. of internal Med., Vol. 38, 1926, p. 237.